

УДК: 519.8

Математическое моделирование роста малоинвазивной опухоли с учетом инактивации антиангиогенным препаратом фактора роста эндотелия сосудов

А. В. Колобов^а, М. Б. Кузнецов^б

Физический институт им. П. Н. Лебедева РАН,
Россия, 119991, г. Москва, Ленинский проспект, д. 53
Институт вычислительной математики РАН,
Россия, 119333, г. Москва, ул. Губкина, д. 8

E-mail: ^а kolobov@lpi.ru, ^б kuznetsovmb@mail.ru

*Получено 25 декабря 2014 г.,
после доработки 13 января 2015 г.*

Разработана математическая модель роста опухоли в ткани с учетом ангиогенеза и антиангиогенной терапии. В модели учтены как конвективные потоки в ткани, так и собственная подвижность клеток опухоли. Считается, что клетка начинает мигрировать, если концентрация питательного вещества падает ниже критического уровня, и возвращается в состояние пролиферации в области с высокой концентрацией пищи. Злокачественные клетки, находящиеся в состоянии метаболического стресса, вырабатывают фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), стимулируя опухолевый ангиогенез, что увеличивает приток питательных веществ. В работе моделируется антиангиогенный препарат, который необратимо связывается с VEGF, переводя его в неактивное состояние. Проведено численное исследование влияния концентрации и эффективности антиангиогенного препарата на скорость роста и структуру опухоли. Показано, что сама по себе противоопухолевая антиангиогенная терапия способна замедлить рост малоинвазивной опухоли, но не способна его полностью остановить.

Ключевые слова: математическое моделирование, опухоль, VEGF, антиангиогенная терапия

Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ №13-01-00850, 14-01-00196.

Mathematical modeling of low invasive tumor growth with account of inactivation of vascular endothelial growth factor by antiangiogenic drug

A. V. Kolobov, M. B. Kuznetsov

P.N. Lebedev Physical Institute of the Russian Academy of Sciences, 53, Leninskiy Prospekt, Moscow, 119991, Russia

Institute of Numerical Mathematics of the Russian Academy of Sciences, 8, Gubkin st., Moscow, 119333, Russia

Abstract. — A mathematical model of tumor growth in tissue taking into account angiogenesis and antiangiogenic therapy is developed. In the model the convective flows in tissue are considered as well as individual motility of tumor cells. It is considered that a cell starts to migrate if the nutrient concentration falls lower than the critical level and returns into proliferation in the region with high nutrient concentration. Malignant cells in the state of metabolic stress produce vascular endothelial growth factor (VEGF), stimulating tumor angiogenesis, which increases the nutrient supply. In this work an antiangiogenic drug which bounds irreversibly to VEGF, converting it to inactive form, is modeled. Numerical analysis of influence of antiangiogenic drug concentration and efficiency on tumor rate of growth and structure is performed. It is shown that antiangiogenic therapy can decrease the growth of low-invasive tumor, but is not able to stop it completely.

Keywords: mathematical modeling, tumor, VEGF, antiangiogenic therapy

Citation: *Computer Research and Modeling*, 2015, vol. 7, no. 2, pp. 361–374 (Russian).

Введение

В последнее время наметилось существенное изменение в идеологии и стратегии лечения больных онкологического профиля. Несмотря на то что онкологические заболевания относят к хроническим, основная стратегия была направлена на полное излечение, а именно на разработку новых противоопухолевых препаратов преимущественно цитотоксического действия [Соляник, 2006]. Основная мишень цитотоксической терапии (ЦТ) — опухолевая клетка; основная цель — «убить» все опухолевые клетки «любой ценой». В 90-х годах XX века начала формироваться новая идеология лечения больных онкологического профиля, в рамках которой на первое место вышло увеличение продолжительности их жизни в сочетании с улучшением ее качества. Опыт применения хирургического лечения, лучевой и химиотерапии показал ограниченность их возможностей и недостаточную эффективность при лечении как местно распространенных, так и диссеминированных форм злокачественных новообразований. При этом ЦТ характеризуется низкой избирательностью противоопухолевого действия и высокой токсичностью в отношении нормальных органов и тканей. Возникающие на фоне ЦТ побочные реакции значительно лимитируют эффективность проводимого лечения, ухудшают качество жизни больных, а порой и вовсе представляют прямую угрозу их жизни. Все это послужило причиной разработки новых стратегий противоопухолевой терапии. К таким стратегиям относится, в частности, противоопухолевая антиангиогенная терапия (ПАТ).

В процессе своего роста опухоль проходит ряд структурных изменений, которые определяют скорость и характер ее развития [Hanahan, Weinberg, 2000]. Еще в 1966 году Фолкман с соавторами показал, что предсуществующая кровеносная система обеспечивает рост перевивной опухоли в изолированном органе до радиуса 3–4 миллиметра [Folkman et al., 1966]. Дальнейший рост требует неоваскуляризации, то есть формирования новых кровеносных сосудов из предсуществующей васкулярной сети. Этот процесс называют еще опухолевым ангиогенезом. Именно Фолкман в 1971 году предложил ПАТ как перспективный вид терапии, направленный на блокирование неоваскуляризации опухоли, что должно привести к существенному замедлению ее роста, а в идеале к полной его остановке, при этом предполагается отсутствие негативного воздействия на нормальную ткань [Folkman, 1971]. Однако понадобилась четверть века, чтобы эта идея овладела умами ученых и был создан необходимый задел знаний для идентификации ключевых мишеней, воздействие на которые позволяет ингибировать опухолевый ангиогенез [Gasparini et al., 2005; Venouchan, Colombo, 2005].

Центральной клеточной мишенью ПАТ является не опухолевая, а эндотелиальная клетка как основная структурная единица васкулярной сети [Dutour, Rigaud, 2005]. Основная цель ПАТ — не «убить» эндотелиальную клетку, а ингибировать ее пролиферацию и/или миграцию и/или дифференциацию. Именно эти процессы определяют процесс формирования новых кровеносных сосудов в ткани. При этом в отличие от злокачественных клеток эндотелиальные клетки хорошо откликаются на сигналы, формирующиеся в процессе взаимодействий между клетками, растворимыми факторами и/или компонентами внеклеточного матрикса. Большое количество клеточных мишеней ПАТ предполагает участие широкого спектра эндогенных медиаторов ангиогенеза, каждый из которых может представлять молекулярную мишень для терапевтической интервенции [Weis, Cheresh, 2011].

Можно условно выделить три основных направления действия препаратов ПАТ.

1. Блокирование действия эндогенных медиаторов ангиогенеза, таких как VEGF. В частности, первый клинически разрешенный препарат ПАТ бевацизумаб необратимо связывается с VEGF, переводя его в неактивную форму [Genentech, 2011].

2. Блокирование рецепторов на поверхности эндотелиальной клетки, которые являются мишенями медиаторов ангиогенеза [Li et al., 2014].

3. Воздействие на эндотелиальную клетку, приводящее к ее апоптозу и/или блокированию ее пролиферации, миграции или дифференциации, что будет препятствовать формированию новых сосудов в ткани [Zhang et al., 2008].

Однако успешное блокирование ангиогенеза не всегда означает замедление роста опухоли [Ko et al., 2010; Takano et al., 2014]. В предыдущей работе [Kolobov, Kuznetsov, 2013] мы показали, что ангиогенез не влияет на рост высокоинвазивной (диффузной) опухоли, а значит, и ПАТ не будет обладать противоопухолевой эффективностью. В этой модели учитывались плотности клеток опухоли различных типов, концентрации питательного вещества и VEGF, а также плотность сосудистой сети в ткани. При таком подходе основной проблемой являлся правильный выбор критического метаболита и учет изменения его притока в результате перестройки сосудистой сети. Как кислород, так и глюкоза являются важнейшими энергетическими субстратами клетки, однако глюкоза является также и основным пластическим субстратом, необходимым для деления клетки. Кроме того, концентрация глюкозы в артериальной и венозной крови изменяется мало (даже в сосудах головного мозга это различие составляет около 12 процентов), а значит, приток в ткань будет пропорционален площади поверхности капилляров в ткани, тогда как приток кислорода, содержание которого в артериальной и венозной крови постоянно, но существенно отличается, зависит не от площади поверхности капиллярной сети, а от объема крови, протекающей через нее. Все эти соображения подтверждают обоснованность выбора глюкозы в качестве критического метаболита в математической модели роста опухоли, а в качестве характеристики сосудистой сети в ткани — плотность поверхности капилляров.

В настоящее время существуют мало работ, в которых моделируется антиангиогенная терапия [Finley, Popel, 2013; Rocchetti et al., 2013; Szomolay et al., 2012]. При этом подходы к моделированию используются разные. В работе [Finley, Popel, 2013] с помощью 154 нелинейных ОДУ моделируются молекулярные взаимодействия изоформ VEGF с различными веществами и рецепторами в крови, нормальной ткани и опухоли. При этом не рассматривается ни сосудистая сеть, ни сама опухоль, а эффективность терапии оценивается по концентрации VEGF. В работе [Rocchetti et al., 2013] рассматривается нераспределенная модель роста опухоли, а антиангиогенная терапия просто феноменологически влияет на параметры модели. При этом плотность сосудов и концентрация VEGF не рассматриваются. Наиболее интересная модель рассмотрена в работе [Szomolay et al., 2012], где учитываются пространственная структура опухоли, концентрация кислорода и VEGF, а также распределение плотности эндотелиальных клеток в ткани. В качестве антиангиогенного препарата рассматривается колониестимулирующий фактор гранулоцитов/макрофагов (GM-CSF), который не сам связывается с VEGF, а стимулирует выделение макрофагами растворимых рецепторов VEGFR, что также учитывается в модели. Основным недостатком данной работы является линейная зависимость притока кислорода в ткань от плотности эндотелиальных клеток, что приводит к переоценке притока кислорода. Однако эта проблема возникает практически во всех работах по макромоделированию роста опухоли с учетом ангиогенеза [Swanson et al., 2011].

В данной работе мы рассмотрим рост малоинвазивной опухоли и будем учитывать как ангиогенез в ткани, так и действие антиангиогенного препарата. В отличие от диффузной (высокоинвазивной) опухоли на рост малоинвазивной опухоли сильно влияют конвективные потоки, возникающие при активном делении клеток в плотной ткани. Причем величина этих потоков зависит от уровня пролиферации, который лимитируется притоком питательного вещества, а значит, ангиогенез может существенно увеличить скорость роста опухоли. Таким образом, для малоинвазивных опухолей ПАТ может существенно влиять на скорость развития и структуру опухоли. В работе будет рассмотрен антиангиогенный препарат первого типа, то есть вещество, необратимо связывающееся с VEGF. Будет проведено исследование зависимости скорости роста опухоли от концентрации препарата в крови и величины его константы связывания.

Модель

Взаимосвязь переменных в модели роста опухоли с учетом ангиогенеза и антиангиогенной терапии представлена на рисунке 1, где пунктирными стрелками с цифрами показаны возможные направления действия антиангиогенных препаратов, описанные во введении.

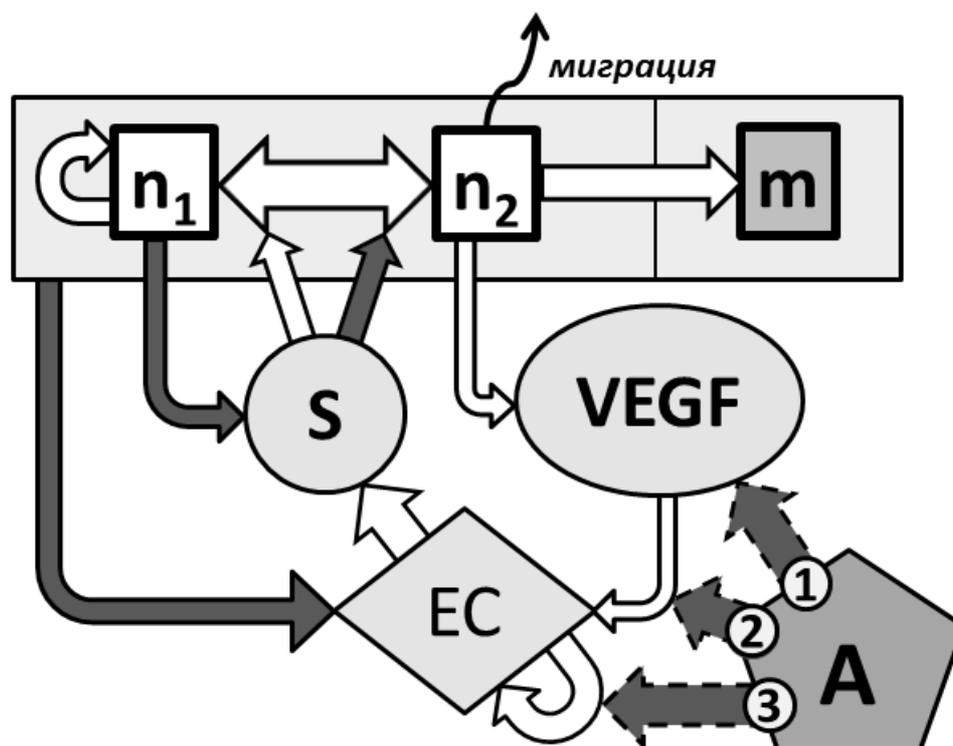


Рис. 1. Блок-схема модели. n_1 , n_2 и m — пролиферирующие, мигрирующие и мертвые клетки опухоли соответственно, S — глюкоза, VEGF — фактор роста эндотелия сосудов, EC — плотность сосудистой сети, A — антиангиогенный препарат. Белыми стрелками показаны стимулирующие связи, темными — ингибирующие

В данной модели опухоль рассматривается как колония клеток, окруженная нормальной тканью с предсуществующей васкулярной сетью. Живые клетки опухоли могут находиться в двух состояниях: пролиферирующие клетки с плотностью $n_1(r, t)$ (где r — пространственная координата, t — время) делятся с постоянной скоростью B и не диффундируют, мигрирующие клетки с плотностью $n_2(r, t)$ диффундируют с коэффициентом D_n и не делятся. Интенсивности переходов из одного состояния в другое $P_1(S)$, $P_2(S)$ зависят от концентрации глюкозы $S(r, t)$ — когда ее много, мигрирующие клетки активно переходят в пролиферирующее состояние, а при значительном снижении ее концентрации клетки перестают пролиферировать и мигрируют случайным образом. Клетки, не попавшие в области с высоким уровнем питательного субстрата, гибнут со скоростью d_n . Такой подход уже использовался нами при моделировании роста инвазивной опухоли [Kolobov et al., 2011]. Он опирается на принцип дихотомии миграции и пролиферации клеток опухоли, обнаруженный экспериментально [Giese et al., 2005].

Плотность нормальных клеток организма — $h_t(r, t)$. Мы рассматриваем плотную несжимаемую ткань, так что $h(r, t) + n_t(r, t) = \text{const}$, где $n_t(r, t)$ — суммарная плотность клеток опухоли, включая некроз: $n_t(r, t) = n_1(r, t) + n_2(r, t) + m(r, t)$. Это позволяет нам не рассматривать отдельно

уравнение для нормальных клеток. После процедуры обезразмеривания суммарная плотность всех клеток принимается равной единице.

Глюкоза поступает из сосудистой сети, которая описывается переменной $EC(r, t)$, имеющей значение плотности поверхности капилляров и изначально равной 1. Поступление глюкозы определяется параметром Q_0 , который подбирается таким образом, что в отсутствие опухоли поддерживается ее постоянный уровень $S(r, t) = 1$. Далее глюкоза диффундирует в ткани с коэффициентом D_s и потребляется как злокачественными клетками — пролиферирующими со скоростью q_t и мигрирующими со скоростью kq_t , где $k \ll 1$, так и нормальными клетками организма со скоростью q_h .

С учетом конвекции скорость конвективного потока, $I(r)$, уравнения для клеток опухоли и питательного вещества в одномерном случае выглядят следующим образом:

$$\begin{aligned} \frac{\partial n_1}{\partial t} &= Bn_1 - P_1(S)n_1 + P_2(S)n_2 - \frac{\partial(I(x)n_1)}{\partial x}, \\ \frac{\partial n_2}{\partial t} &= D_n \frac{\partial^2 n_2}{\partial x^2} + P_1(S)n_1 - P_2(S)n_2 - d_n n_2 - \frac{\partial(I(x)n_2)}{\partial x}, \\ \frac{\partial m}{\partial t} &= d_n n_2 - \frac{\partial(I(x)m)}{\partial x}, \\ \frac{\partial S}{\partial t} &= D_s \frac{\partial^2 S}{\partial x^2} - \frac{q_t(n_1 + kn_2)S}{S + S^*} - \frac{q_h(1 - n_t)S}{S + S^*} + Q_0 EC, \\ P_1(S) &= k_1 \exp(-k_2 S), \quad P_2(S) = k_3(1 - \tanh[(S_{\text{crit}} - S)\epsilon]). \end{aligned} \quad (1)$$

$I(r)$ определяется кинетикой клеточных популяций в ткани, в частности делением и миграцией опухолевых клеток. Нормальные клетки организма не делятся и не обладают собственной подвижностью, но под действием факторов, выделяемых живыми клетками опухоли, они гибнут со скоростью $H(n_1 + n_2)$, где H — параметр лизиса. В одномерном случае уравнение для скорости конвективного потока выглядит следующим образом:

$$I(x) = D_n \frac{\partial n_2}{\partial x} + \int_0^x [Bn_1 - H(n_1 + n_2)(1 - n_t)] dr. \quad (2)$$

Вывод этого уравнения описан в [Гусев, Полежаев, 1997]. При этом мы считаем, что возникающие в ткани напряжения передаются мгновенно, это оправдано тем, что время их релаксации мало по сравнению с временем клеточного деления.

Важное значение имеет вид функций $P_1(S)$ и $P_2(S)$. Интенсивность перехода из пролиферации в миграцию $P_1(S)$ была взята из работы [Pyaskovskaya et al., 2008], где она была успешно использована для фитирования экспериментальных данных. Параметр k_1 характеризует максимальную интенсивность перехода, k_2 — чувствительность к нехватке глюкозы. К сожалению, экспериментально подтвержденные данные о виде функции $P_2(S)$ отсутствуют. Поэтому мы использовали гладкую функцию, близкую к ступенчатой, где S_{crit} — концентрация питательного вещества, выше которой клетка прекращает мигрировать и начинает делиться, $2k_3$ — максимальная интенсивность перехода из миграции в пролиферацию, а параметр ϵ характеризует отличие функции $P_2(S)$ от ступенчатой: $P_2(S) = 2k_3 \Theta(S - S_{\text{crit}})$ при $\epsilon \rightarrow 0$.

Распределение в ткани VEGF, концентрация которого $V(r, t)$, определяется балансом его производства клетками опухоли, диффузией, неспецифической деградацией, утилизацией эндотелиальными клетками и необратимым связыванием с препаратом, концентрация которого $A(r, t)$. Сосудистая система может уплотняться в результате ангиогенеза в зависимости от концентрации VEGF, при этом внутри опухоли капилляры разрушаются. Распределение препарата определяется его поступлением из сосудов, диффузией, неспецифической деградацией и связыванием с VEGF.

Уравнения для концентрации проангиогенного фактора, плотности капиллярной сети и концентрации препарата в ткани после процедуры обезразмеривания имеют следующий вид:

$$\begin{aligned} \frac{\partial V}{\partial t} &= D_V \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} + p(fn_1 + n_2) - d_V V - \omega V \cdot EC - (k_A A_0)AV, \\ \frac{\partial EC}{\partial t} &= \frac{RV}{V + V^*} EC \left(1 - \frac{EC}{EC_{\max}}\right) - l_n EC, \\ \frac{\partial A}{\partial t} &= D_A \frac{\partial^2 A}{\partial x^2} - (k_A V_0)AV + EC \cdot Q_A(1 - A) - k_{\text{eff}}A \end{aligned} \quad (3)$$

Здесь D_V — коэффициент диффузии VEGF, p — скорость его выработки мигрирующими клетками опухоли, f — соотношение скоростей его производства разными типами злокачественных клеток, d_V — скорость неспецифической деградации VEGF, ω — скорость его утилизации эндотелиальными клетками сосудистой сети в процессе ангиогенеза, k_A — эффективность препарата, A_0 — нормировочное значение для концентрации препарата, R — максимальная скорость роста сосудов, EC_{\max} — максимально возможное значение плотности поверхности капилляров, l — скорость деградации капиллярной сети внутри опухоли, D_A — коэффициент диффузии препарата, V_0 — нормировочное значение для концентрации VEGF, Q_A — параметр, определяющий поступление препарата, k_{eff} — скорость его неспецифической деградации.

Хорошо известно, что на начальном этапе роста опухоль имеет сферическую форму. С увеличением ее радиуса до нескольких миллиметров в центре опухоли формируется некротическая зона, в которой отсутствуют живые клетки. Так как отличия оператора Лапласа в сферически симметричном и плоском случае существенны только для малых радиусов, то использование плоской геометрии для моделирования опухолей с центральной некротической зоной не приводит к сколь-нибудь значимым искажениям результата. Поэтому систему уравнений (1)–(3) мы решали в одномерной плоской области размером $L = 2$ (см), полагая, что на левой границе находится центр опухоли, растущей направо — в направлении нормальной ткани с предсуществующей сосудистой сетью. Таким образом, граничные условия будут иметь следующий вид:

$$\left\{ \begin{array}{l} n_{1x}(0, t) = 0, \\ n_{2x}(0, t) = 0, \\ m_x(0, t) = 0, \\ S_x(0, t) = 0, \\ V_x(0, t) = 0, \\ EC_x(0, t) = 0, \\ A_x(0, t) = 0; \end{array} \right. \quad \left\{ \begin{array}{l} n_1(L, t) = 0, \\ n_2(L, t) = 0, \\ m(L, t) = 0, \\ S(L, t) = 1, \\ V_x(L, t) = 0, \\ EC(L, t) = 1, \\ A_x(L, t) = 0. \end{array} \right. \quad (4)$$

Модель содержит большое количество параметров, значения которых брались преимущественно из литературных данных. В качестве базового типа опухоли была выбрана карцинома легкого Льюис (LLC). В работе [Pyaskovskaya et al., 2008] приведены основные кинетические параметры этого типа опухолевых клеток, а также оценка скорости производства VEGF клетками опухоли, находящимися в состоянии метаболического стресса. Первичная оценка максимальной скорости роста плотности сосудистой сети R взята из работы [Xiu et al., 2006]. Остальные параметры модели подбирались из физиологически обоснованного диапазона так, чтобы воспроизводить известную структуру опухоли в ткани. Параметр лизиса нормальных клеток оценен из того соображения, что скорость их гибели должна быть много меньше скорости деградации капиллярной сети внутри опухоли, так как в реальной жизни гибель клетки сопряжена с выводом веществ, из которых она состоит, а в нашей модели она просто исчезает, оставляя место для клеток опухоли. Параметры, определяющие динамику VEGF в ткани, взяты из

работы [Milde et al., 2008]. Скорость неспецифической деградации и коэффициент диффузии препарата оценены исходя из параметров первого клинически разрешенного антиангиогенного препарата бевацизумаба [Genentech, 2011]. Эффективность препарата k_A варьируется.

Для удобства расчетов все параметры были обезразмерены. В качестве нормировочных были выбраны следующие значения для: времени — $t_0 = 1$ час, длины — $L_0 = 10^{-2}$ см, плотности клеток — $n_{\max} = 10^8$ клеток/мл, концентрации глюкозы — $S_0 = 1$ мг/мл, концентрации VEGF — $V_0 = 10^{-13}$ моль/мл. Как уже было сказано, нормальная плотность поверхности капилляров в ткани была принята за единицу: $EC_0 = 1$. Нормировочное значение для концентрации препарата A_0 варьируется, задавая различные уровни препарата в крови. После обезразмеривания в качестве базового был выбран следующий набор параметров:

$$\begin{aligned}
 L &= 200, & B &= 0.047, & d_n &= 0.01, \\
 D_S &= 108, & q_t &= 5.1, & k &= 0.025, \\
 S^* &= 0.02, & q_h &= 0.1275, & Q_0 &= 0.125, \\
 D_V &= 21.6, & p &= 20, & f &= 0, \\
 d_V &= 0.1, & \omega &= 1, & R &= 0.0075, \\
 V^* &= 0.1, & EC_{\max} &= 3, & l &= 1, \\
 H &= 0.01, & k_1 &= 0.4, & k_2 &= 19.8, \\
 k_3 &= 0.12, & S_{\text{crit}} &= 0.3, & \epsilon &= 10, \\
 D_A &= 7.2, & k_{\text{eff}} &= 0.0014.
 \end{aligned} \tag{5}$$

С этим набором параметров было проведено численное исследование модели для двух значений коэффициента диффузии злокачественных клеток, соответствующих малоинвазивным опухолям — $D_n = 3.6 \cdot 10^{-3}$ и $D_n = 3.6 \cdot 10^{-4}$, что соответствует $D_n = 10^{-10}$ см²/с и $D_n = 10^{-11}$ см²/с.

В начальный момент времени $t = 0$ во всей области предполагалось, что $S(x, 0) = 1$, $V(x, 0) = 0$, $EC(x, 0) = 1$, $A(x, 0) = 0$, $n_2(x, 0) = m(x, 0) = 0$, небольшая популяция делящихся клеток опухоли находится только возле левой границы области: $n_1(x, 0) = 0.5 - 0.02x^2$ при $x \leq 5$ и $n_1(x, 0) = 0$ при $x > 5$.

Для численного решения системы уравнений (1)–(3) был использован метод расщепления по физическим процессам. Конвективные уравнения решались методом Лакса–Вендроффа, кинетические уравнения — методом Рунге–Кутты четвертого порядка, а для уравнения диффузии была использована схема Кранка–Николсон.

Результаты

Главной целью нашей работы было исследование влияния концентрации антиангиогенного препарата и эффективности его связывания с VEGF на скорость роста и структуру опухоли. На рисунке 2 показана зависимость размера опухоли от времени для различных концентраций препарата A_0 при $D_n = 3.6 \cdot 10^{-4}$ и $k_A = 3.3 \cdot 10^{12}$. За радиус опухоли условно принималась максимальная координата, для которой $n_t \geq 0.001$.

Хорошо видно, что с увеличением концентрации препарата A_0 рост опухоли замедляется и во всех случаях после начального этапа опухоль растет линейно. Обозначая как $v_{\text{роста}}$ скорость роста опухоли на этом линейном этапе, а именно среднее значение скорости между размерами 9 и 10 мм, мы сформировали таблицы 1 и 2 зависимости скорости роста $v_{\text{роста}}$ от k_A и A_0 для $D_n = 3.6 \cdot 10^{-3}$ и $D_n = 3.6 \cdot 10^{-4}$ соответственно.

Из таблиц видно, что изменение концентрации препарата в крови имеет большее влияние на скорость роста опухоли, чем вариация эффективности препарата. В отсутствие ангиогенеза ($R = 0$) по результатам моделирования для опухоли с $D_n = 3.6 \cdot 10^{-3}$ $v_{\text{роста}} = 0.030$ мм/день, а для опухоли с $D_n = 3.6 \cdot 10^{-4}$ $v_{\text{роста}} = 0.010$ мм/день, значит, для обоих типов опухоли при вариации

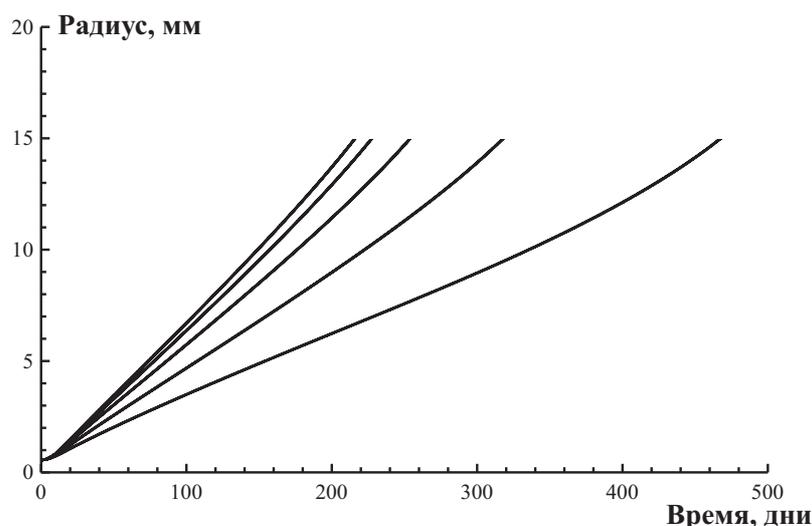


Рис. 2. Зависимость размера опухоли от времени для различных уровней препарата в крови A_0 при подвижности опухолевых клеток $D_n = 3.6 \cdot 10^{-4}$ и эффективности препарата $k_A = 3.3 \cdot 10^{12}$. Значения A_0 от крайнего левого графика к крайнему правому: 10^{-13} ; $3.3 \cdot 10^{-13}$; 10^{-12} ; $3.3 \cdot 10^{-12}$; 10^{-11} моль/мл

Таблица 1. Зависимость скорости роста опухоли от эффективности препарата k_A и уровня препарата в крови A_0 при подвижности опухолевых клеток $D_n = 3.6 \cdot 10^{-3}$

$v_{\text{роста}}, \text{мм/день}$		A_0				
		10^{-13}	$3.3 \cdot 10^{-13}$	10^{-12}	$3.3 \cdot 10^{-12}$	10^{-11}
k_A	10^{11}	0.065	0.065	0.063	0.060	0.052
	$3.3 \cdot 10^{11}$	0.065	0.064	0.061	0.053	0.036
	10^{12}	0.064	0.062	0.056	0.043	0.030
	$3.3 \cdot 10^{12}$	0.063	0.058	0.050	0.030	0.030
	10^{13}	0.061	0.055	0.045	0.030	0.030
	$3.3 \cdot 10^{13}$	0.059	0.053	0.042	0.030	0.030
	10^{14}	0.059	0.052	0.040	0.030	0.030

был достигнут максимально возможный положительный эффект антиангиогенной терапии. При этом для опухоли с $D_n = 3.6 \cdot 10^{-4}$ полное блокирование ангиогенеза достигается при более высоких концентрациях антиангиогенного препарата.

Интересно, что в нашей модели скорость роста опухоли с меньшей подвижностью клеток оказывается выше. Это объясняется тем, что в случае более высокой подвижности клеток опухоли они больше проникают в нормальную ткань перед фронтом опухоли и разрушают там капилляры, тем самым уменьшая приток питательных веществ к основной массе активных клеток, а следовательно, и уровень их пролиферации. Так, суммарное число делящихся клеток опухоли в случае неуспешной ПАТ ($k_A = 10^{11}, A_0 = 10^{-13}$) при $D_n = 3.6 \cdot 10^{-4}$ оказывается почти на 20 % больше, чем при большей подвижности клеток опухоли $D_n = 3.6 \cdot 10^{-3}$.

Характерный вид профилей плотностей клеток опухоли и площади поверхности капилляров, а также концентраций переменных среды для случаев неуспешной ($k_A = 10^{11}, A_0 = 10^{-13}$),

Таблица 2. Зависимость скорости роста опухоли от эффективности препарата k_A и уровня препарата в крови A_0 при подвижности опухолевых клеток $D_n = 3.6 \cdot 10^{-4}$

$v_{\text{роста}}$, мм/день		A_0					
		10^{-13}	$3.3 \cdot 10^{-13}$	10^{-12}	$3.3 \cdot 10^{-12}$	10^{-11}	$3.3 \cdot 10^{-11}$
k_A	10^{11}	0.070	0.070	0.069	0.066	0.059	0.045
	$3.3 \cdot 10^{11}$	0.070	0.069	0.067	0.060	0.048	0.032
	10^{12}	0.070	0.068	0.063	0.052	0.037	0.020
	$3.3 \cdot 10^{12}$	0.068	0.065	0.058	0.045	0.029	0.010
	10^{13}	0.067	0.062	0.054	0.042	0.025	0.010
	$3.3 \cdot 10^{13}$	0.066	0.060	0.052	0.040	0.025	0.010
	10^{14}	0.065	0.060	0.051	0.039	0.021	0.010

среднеуспешной ($k_A = 3.3 \cdot 10^{12}$, $A_0 = 10^{-12}$) и успешной ($k_A = 10^{14}$, $A_0 = 10^{-11}$) терапии при разных D_n на 200-й день роста опухоли представлен на рисунке 3.

Из рисунка видно, что результаты моделирования правильно воспроизводят структуру опухоли — слой активных клеток на границе и некротическая зона в центре опухоли. При этом внутри опухоли близко к ее границе находится максимум концентрации VEGF, а снаружи, вплотную к опухоли, — повышенная плотность капиллярной сети, тогда как внутри опухоли капилляры практически отсутствуют.

Графики для случая с $D_n = 3.6 \cdot 10^{-3}$ показывают, что при повышении противоопухолевой эффективности терапии происходит переход в типе роста опухоли — от роста, определяемого конвективными потоками, который характеризуется четкой границей между опухолью и нормальной тканью, к диффузионному прорастанию, определяемому собственной подвижностью клеток, при котором плотность опухоли значительно уменьшается, а граница между нормальной тканью и опухолью становится неразличима. На рисунке 4 показаны аналогичные профили переменных модели для случаев конвективного (рис. 3, в) и диффузного (рис. 3, д) роста на 50-й, 200-й и 300-й дни роста опухоли.

Осцилляции в плотности капиллярной сети и соответственно концентрации препарата в диффузном режиме роста обусловлены тем, что мы рассматриваем только контактное разрушение капилляров опухолевыми клетками, тогда как в реальности это не единственный способ — в частности, опухолевые клетки выделяют растворимые вещества металлопротеазы, разрушающие капилляры. Учет их действия при моделировании приведет к смягчению осцилляций.

Заключение

Одной из ключевых проблем ПАТ считается отсутствие экспресс-методов оценки эффективности, что затрудняет установление взаимосвязи между ангиогенез-опосредованным противоопухолевым действием и дозой антиангиогенных препаратов [Schneider et al., 2005]. В этом смысле рассмотренная в данной работе математическая модель позволяет оперативно давать по крайней мере предварительный прогноз зависимости противоопухолевой эффективности от дозы для одного из видов антиангиогенных препаратов. Одним из ключевых результатов, полученных

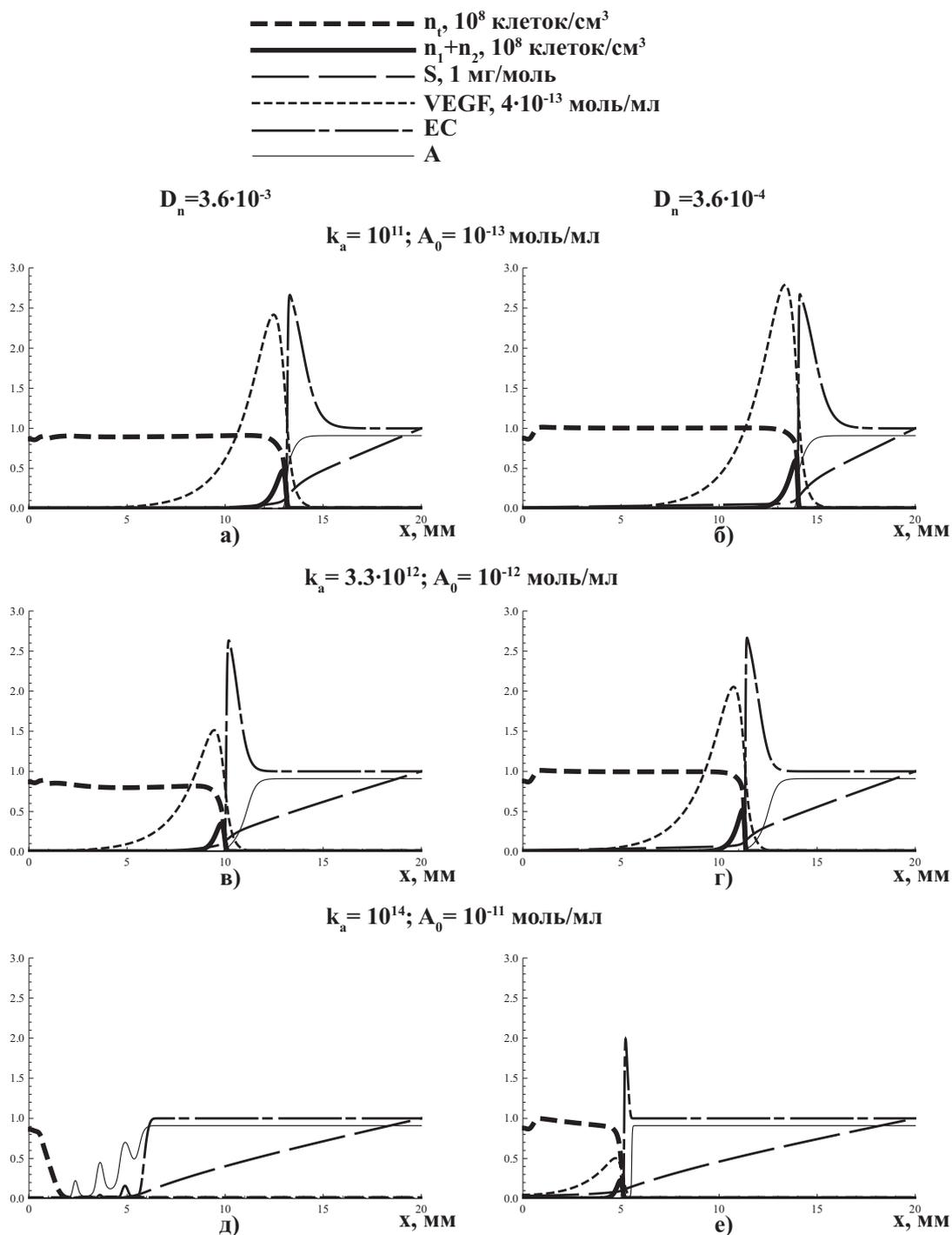


Рис. 3. Профили плотностей всех опухолевых клеток n_1 , живых опухолевых клеток $n_1 + n_2$, концентраций глюкозы S и фактора роста эндотелия сосудов VEGF, плотности сосудистой сети EC и концентрации препарата A на 200-й день роста опухоли при различных подвижностях опухолевых клеток D_n для случаев неуспешной терапии (эффективность препарата $k_A = 10^{11}$, уровень препарата в крови $A_0 = 10^{-13}$), среднеуспешной терапии ($k_A = 3.3 \cdot 10^{12}$, $A_0 = 10^{-12}$) и успешной терапии ($k_A = 10^{14}$, $A_0 = 10^{-11}$). В случае успешной терапии концентрация VEGF в ткани падает до нуля

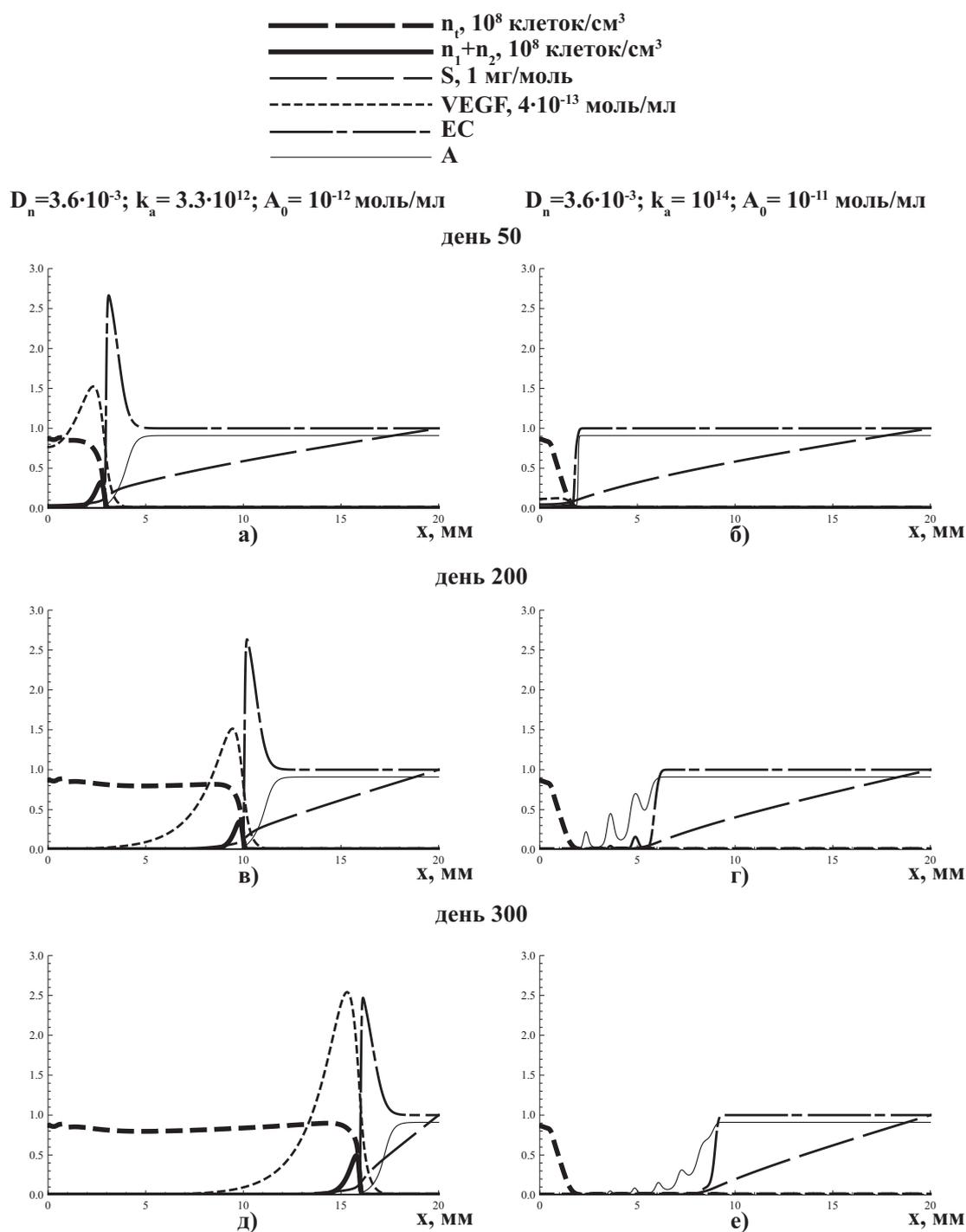


Рис. 4. Профили плотностей всех опухолевых клеток n_t , живых опухолевых клеток $n_1 + n_2$, концентраций глюкозы S и фактора роста эндотелия сосудов $VEGF$, плотности сосудистой сети EC и концентрации препарата A на 50-й, 200-й и 300-й дни роста опухоли при клеточной подвижности $D_n = 3.6 \cdot 10^{-3}$ для случаев конвективного роста (эффективность препарата $k_A = 3.3 \cdot 10^{12}$, уровень препарата в крови $A_0 = 10^{-12}$) и диффузионного роста ($k_A = 10^{14}$, $A_0 = 10^{-11}$)

в работе, стало утверждение, что ПАТ способна существенно (в несколько раз) замедлить скорость роста опухоли, но не способна остановить его полностью. Этот результат объясняется на-

личием в нормальной ткани, в которой происходит рост опухоли, предсуществующей сосудистой сети, которая обеспечивает питание злокачественных клеток даже в отсутствие ангиогенеза.

Интересным косвенным результатом данной работы стал сценарий перехода малоинвазивной опухоли из конвективного в диффузный режим роста. В данном случае говорить, что такая опухоль малоинвазивна, не совсем корректно с математической точки зрения. Конвекция доминирует над диффузией только за счет дополнительного притока пищи в результате опухолевого ангиогенеза, который увеличивает пул пролиферирующих клеток, а значит, и скорость конвекции. В случае же успешного блокирования ангиогенеза количество делящихся клеток падает и конвекция сходит на нет, выдвигая на первый план диффузионное распространение опухоли в ткани. При этом фенотип опухоли очевидно не меняется, а клиническая картина меняется кардинально, что затрудняет восприятие ситуации с медицинской точки зрения.

Следует откровенно признать, что вопрос о том, можно ли получить такой переход в эксперименте *in vivo*, является открытым. В реальном эксперименте невозможно менять параметры плавно, так что подобрать соответствующий тип опухоли и ткань, в котором должен происходить ее рост, сложно. Кроме того, любая математическая модель, в том числе наша, не учитывает множество второстепенных, по мнению авторов, процессов, которые могут оказывать существенное влияние на «тонкие» режимы. В частности, в нашей модели учитывается только контактное разрушение сосудов клетками опухоли, а также мы пренебрегаем распространением в пространстве капиллярной сети (отсутствует диффузионный член в соответствующем уравнении). Это не важно, если рассматривать рост опухоли в область с предсуществующей васкулярной сетью, но может оказаться критически важным для описания восстановления капиллярной сети внутри диффузной опухоли. Тем не менее не следует считать учет особенностей разрушения и восстановления васкулярной сети в ткани основным направлением развития нашей модели.

Так как ПАТ не является априори радикальной терапией, то есть не может вызвать гибель опухолевых клеток, то перед создателями препаратов с антиангиогенным механизмом действия стоит необходимость отработки схем совместного их применения с традиционными цитотоксическими агентами [Соляник, 2006]. В этом смысле включение в нашу модель цитотоксического препарата позволит исследовать эффективность различных комбинированных видов противоопухолевой терапии, что и запланировано нами на ближайшее время.

Список литературы

- Гусев А. В., Полежаев А. А. Моделирование эволюции клеточной популяции при наличии максимально допустимой суммарной плотности клеток // Краткие сообщения по физике ФИАН. — 1997. — Т. 11–12. — С. 85–90.
- Соляник Г. И. Противоопухолевая антиангиогенная терапия: принципы, проблемы, перспективы // Онкология. — 2004. — Т. 8 (2). — С. 206–208.
- Benouchan M., Colombo B. M. Anti angiogenic strategies for cancer therapy // Int. J. Oncol. — 2005. — Vol. 27 (2). — P. 563–571.
- Dutour A., Rigaud M. Tumor endothelial cells are targets for selective therapies: in vitro and in vivo models to evaluate antiangiogenic strategies // Anticancer Res. — 2005. — Vol. 25 (6B). — P. 3799–3807.
- Finley S. D., Popel A. S. Effect of Tumor Microenvironment on Tumor VEGF During Anti-VEGF Treatment: Systems Biology Predictions // J. Nat. Canc. Inst. — 2013. — Vol. 105 (11). — P. 802–811.
- Folkman J., Cole P., and Zimmerman S. Tumor behavior in isolated perfused organs // Ann. Surg. — 1966. — Vol. 164. — P. 491.
- Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications // N. Engl. J. Med. — 1971. — Vol. 285. — P. 1182–1186.

- Gasparini G., Longo R., Toi M., Ferrara N.* Angiogenic inhibitors: a new therapeutic strategy in oncology // *Nat. Clin. Pract. Oncol.* — 2005. — Vol. 2 (11). — P. 562–577.
- Genentech.* Avastin full Prescribing Information — Genentech(PDF) // Gene.com. — 2011.
- Giese A., Bjerkvig R., Berens M. E., Westphal M.* Cost of migration: invasion of malignant gliomas and implications for treatment // *J. Clin. Oncol.* — 2003. — Vol. 21. — P. 1624–1636.
- Hanahan D., Weinberg R. A.* The hallmarks of cancer // *Cell.* — 2000. — Vol. 100. — P. 57–70.
- Ko A. H., Venook A. P., Bergsland E. K., Kelley R. K., Korn W. M., Dito E., Schillinger B., Scott J., Hwang J., Hwang M. A.* A phase II study of bevacizumab plus erlotinib for gemcitabine-refractory metastatic pancreatic cancer // *Cancer Chemotherapy Pharmacology.* — 2010. — Vol. 66 (6). — P. 1051–1057.
- Kolobov A. V., Gubernov V. V., Polezhaev A. A.* Autowaves in the model of infiltrative tumour growth with migration-proliferation dichotomy // *Math. Model. Nat. Phenom.* — 2011. — Vol. 6 (7). — P. 27–38.
- Kolobov A. V., Kuznetsov M. B.* The study of angiogenesis effect on the growth rate of an invasive tumor using a mathematical model // *Rus. J. Num. Anal. Math. Mod.* — 2013. — Vol. 28 (5). — P. 471–483.
- Li J., Zhou N., Luo K., Zhang W., Wu C., Bao J.* In silico discovery of potential VEGFR-2 inhibitors from natural derivatives for anti-angiogenesis therapy // *Int. J. Mol. Sci.* — 2014. — Vol. 15 (9). — P. 15994–16011.
- Milde F., Bergdorf M., Koumoutsakos P.* A Hybrid Model for Three-Dimensional Simulations of Sprouting Angiogenesis // *Biophysical J.* — 2008. — Vol. 95. — P. 3146–3160.
- Pyaskovskaya O. N., Kolesnik D. L., Kolobov A. V., Vovyanko S. I., Solyanyk G. I.* Analysis of Growth Kinetics and Proliferative Heterogeneity of Lewis Carcinoma Cells Growing as Unfed Culture // *Experimental Oncology.* — 2008. — Vol. 30. — P. 269–275.
- Rocchetti M., Germani M., Del Bene F., Poggesi I., Magni P., Pesenti E., De Nicolao G.* Predictive pharmacokinetic–pharmacodynamic modeling of tumor growth after administration of an anti-angiogenic agent, bevacizumab, as single-agent and combination therapy in tumor xenografts // *Cancer Chemotherapy Pharmacology.* — 2013. — Vol. 71 (6). — P. 1147–1157.
- Schneider M., Tjwa M., Carmeliet P.* A surrogate marker to monitor angiogenesis at last // *Cancer Cell.* — 2005. — Vol. 7(1). — P. 3–4.
- Swanson K. R., Rockne R. C., Claridge J., Chaplain M. A., Alvord Jr. E. C., Anderson A. R. A.* Quantifying the Role of Angiogenesis in Malignant Progression of Gliomas: In Silico Modeling Integrates Imaging and Histology // *Cancer Res.* — 2011. — Vol. 71. — P. 7366–7375.
- Szomolay B., Eubank T. D., Roberts R. D., Marsh C. B., Friedman A.* Modeling the inhibition of breast cancer growth by GM-CSF // *Journal of Theoretical Biology.* — 2012. — Vol. 303. — P. 141–151.
- Takano S., Ishikawa E., Nakai K., Matsuda M., Masumoto T., Yamamoto T., Matsumura A.* Bevacizumab in Japanese patients with malignant glioma: from basic research to clinical trial // *OncoTargets and Therapy.* — 2014. — Vol. 7. — P. 1551–1562.
- Weis S. M., Cheresh D. A.* Tumor angiogenesis: molecular pathways and therapeutic targets // *Nature Medicine.* — 2011. — Vol. 17. — P. 1359–1370.
- Xiu M., Turner S. M., Busch R., Gee T. A., Hellerstein M. K.* Measurement of Endothelial Cell Proliferation Rate in vivo Using ²H₂O Labeling: A Kinetics Biomarker of Angiogenesis // *The FASEB Journal.* — 2006. — Vol. 20. — Meeting Abstract Supplement A718.
- Zhang G. M., Zhang Y. M., Fu S. B., Liu X. H., Fu X., Yu Y., Zhang Z. Y.* Effects of cloned tumstatin-related and angiogenesis-inhibitory peptides on proliferation and apoptosis of endothelial cells // *Chin. Med. J.* — 2008. — Vol. 121 (22). — P. 2324–2330.